

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 60-084288

(43)Date of publication of application : 13.05.1985

(51)Int.Cl.

C07D471/08

// A61K 31/495

A61K 31/495

(C07D471/08

C07D221:00

C07D241:00)

(21)Application number : 58-192158

(71)Applicant : SHIONOGI & CO LTD

(22)Date of filing : 13.10.1983

(72)Inventor : TSUJI NAOKI
KOBAYASHI MASAOKI

(54) CYANOQUINONAMINE ACETATE AND ITS PRODUCTION

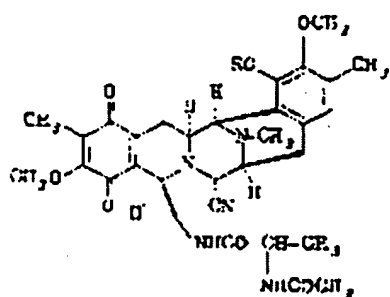
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: The compound of formula (R is H or acetyl).

EXAMPLE: Cyanoquinonamine acetate.

USE: Antibacterial agent and antitumor agent having higher physiological activity than cyanoquinonamine.

PREPARATION: The objective compound can be produced e.g. by acetylating cyanoquinonamine with acetic anhydride in an acidic solvent.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

BEST AVAILABLE COPY

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑬ 公開特許公報(A)

昭60-84288

⑫ Int. Cl.⁴
C 07 D 471/08
// A 61 K 31/495
(C 07 D 471/08
221:00
241:00)

識別記号

ADU
ADZ

庁内整理番号

6664-4C
6664-4C
6664-4C

⑭ 公開 昭和60年(1985)5月13日

審査請求 未請求 発明の数 4 (全6頁)

⑯ 発明の名称 シアノキノナミンアセテート類およびその製造法

⑰ 特 願 昭58-192158

⑱ 出 願 昭58(1983)10月13日

⑲ 発 明 者 辻 直 樹 芦屋市奥池町14-22
⑳ 発 明 者 小 林 正 明 神戸市須磨区竜ヶ台2丁目1番38-504
㉑ 出 願 人 塩野義製薬株式会社 大阪市東区道修町3丁目12番地
㉒ 代 理 人 弁理士 岩崎 光隆

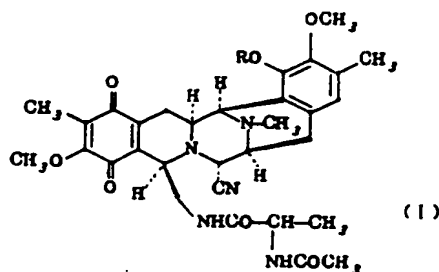
明 細 書

1. 発明の名称

シアノキノナミンアセテート類およびその製造法

2. 特許請求の範囲

(1) 下記的一般式(I)で表わされる化合物およびその製法上許容される塩。



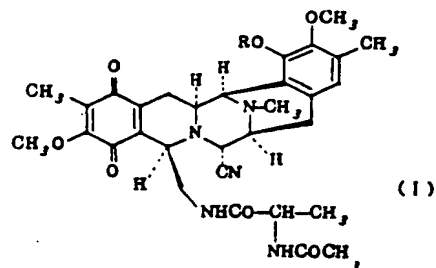
(式中、Rは水素またはアセチルを表わす。ただし上式は相対配位を示す。)

(2) 一般式(I)においてRが水素のシアノキノナミンアセテートである特許請求の範囲第(1)項記載の化合物。

(3) 一般式(I)においてRがアセチルのシアノキノ

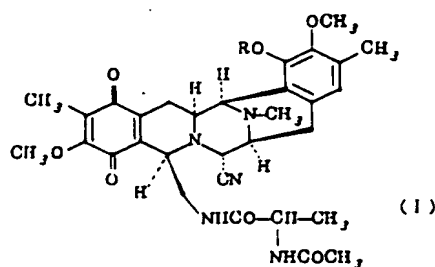
ナミンアセテートである特許請求の範囲第(1)項記載の化合物。

(4) シアノキノナミンをアセチル化して下記的一般式(I)で表わされる化合物を得ることを特徴とするシアノキノナミンアセテートの製造法。

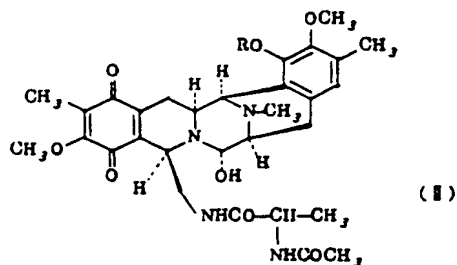


(式中、Rは水素またはアセチルを表わす。ただし上式は相対配位を示す。)

(5) 下記的一般式(II)で表わされる化合物をシアノ化して下記一般式(I)で表わされる化合物を得ることを特徴とするシアノキノナミンアセテートの製造法。



(式中、Rは水素またはアセチルを要す。ただし上式は相対配位を示す。)

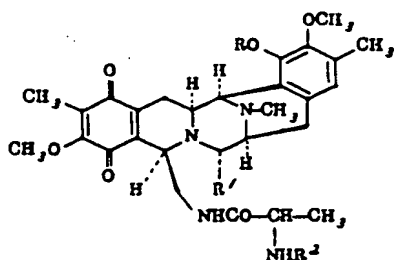


(式中、Rは前記と同意義を要す。ただし上式は相対配位を示す。)

(b)シアノキノナミンアセテート、シアノキノナ

ミノナミン(100023号)。本発明者は、さらにシアノキノナミンをアセチル化して得たシアノキノナミンアセテート類が毒性および生理活性の面でシアノキノナミンより優れた化合物であることを見出し、本発明を完成した。

以下に本発明に関連する化合物の構造式を示す。



(ただし、上式は相対配位を示す。)

(以下余白)

特開昭60-84288(2)

ミンジアセテートおよびそれらの製薬上許容される塩の1以上を含有することを特徴とする抗菌および抗腫瘍剤。

2発明の詳細な説明

本発明はシアノキノナミンアセテート類およびその製造法に関するものであり、更に詳しくはシアノキノナミンモノアセテートとシアノキノナミンジアセテートおよびそれらの製薬上許容される塩ならびにこれら化合物を製造する方法に関するものである。

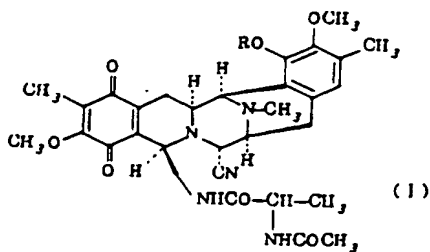
キノナミンAはシュードモナス・フルオレッセンス(*Pseudomonas fluorescens*) P-32ノより産生される抗腫瘍作用を有する抗生物質[Jap. J. Antibiotics, 36, 2293(1983)]であり、EM 55/9[J. Antibiotics 36, 190(1983)]およびサフラシンB[特開昭58-113192号公報]と同一物質と推定される。本発明者らはキノナミンA(N)をシアノ化してシアノキノナミン(II)を製造し、同化合物が物理的に安定で抗菌、抗腫瘍作用を有することを見出した(特開昭58-

化合物名	R	R'	R ²	略号
キノナミンA	H	OH	N	IV
シアノキノナミン	H	CN	H	II
キノナミンAアセテート	H	OH	COCH ₃	IIa
キノナミンAジアセテート	COCH ₃	OH	COCH ₃	IIb
シアノキノナミンアセテート	H	CN	COCH ₃	Ia
シアノキノナミンジアセテート	COCH ₃	CN	COCH ₃	Ib

本発明におけるシアノキノナミンアセテート類とは、下記的一般式Iで示されるシアノキノナミンアセテート(以下化合物Iaと記載)およびシアノキノナミンジアセテート(以下化合物Ibと記載)ならびにその製薬上許容される塩を包含する。

(以下余白)

特開昭60- 84288 (3)



(式中、Rは水素またはアセチルを表わす。ただし上式は相対配位を示す。)

本圖に包含される製薬上許容される塩としては
例えば、塩酸塩、硝酸塩、硫酸塩、酒石酸塩などの
無機および有機酸塩が挙げられる。

シアノキノナミンアセテート類はシアノキノナミンのアセチル化またはキノナミンAアセテート類のシアノ化により製造することができる。以下に具体的な製造方法を示す。

(1) シアノキノナミンのアセチル化

化合物 1a および 1b はシアノキノナミン (II) をアセチル化することにより得られる。すなわち、酸性媒質 (例えば、酢酸など) 中でシアノキノナ

(1) 上式は相対配位を示す。)

シアノ化はシアン化ナトリウム、シアン化カリウムなどの通常用いられるシアノ化剤と化合物Ⅱを室温（ $1 \sim 30^{\circ}\text{C}$ ）で反応させて行なう。反応は弱アルカリ性、好ましくは $\text{pH} 7.5 \sim 8.5$ 付近の領域を有する緩衝液中で行なう。

上記反応後、反応液を常法に従つて処理することにより、本発明の目的化合物ⅠおよびⅡを収率よく得ることができる。

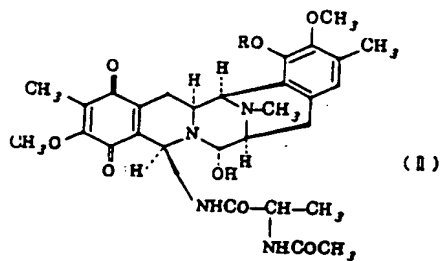
なお、シアノキノナミンはキノナミンAを常法に従つてシアノ化することにより得られ（特願昭58-100023号）、キノナミンAアセテートおよびキノナミンAシアセテートはキノナミンAを常法に従つてアセチル化することにより製造できる [Jap. J. Antibiotics, 36, 2293 (1983)]。

化合物 1a、化合物 1b およびそれらの製薬上許容される塩はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に抗菌力を有すると共に、抗腫瘍作用をも有しており、医薬、動物薬または消毒薬として有用な化

ミン(Ⅱ)に無水酢酸、アセチルハロゲンイド(例えば、アセチルクロリド)を反応させて化合物Ⅰを得る。同反応を塩基性溶媒(例えば、ピリジン)中で行うと化合物Ⅰbが得られる。反応は室温で容易に進行する。なお、化合物Ⅰを常法に従ってアセチル化することによっても化合物Ⅰbを得ることができる。

(2) キノナミンAアセテート類のシアノ化

化合物Ⅰa およびⅠb は下記の構造式Ⅱで示されるキノナミンAアセテート(Ⅱa) およびキノナミンA^シアセテート(Ⅱb)をそれぞれシアノ化することにより得られる。



(式中、Rは水素またはアセチルを表わす。ただ

合物である。

次にグラム陽性菌として、スタフィロコッカス・アウレウス (*Staphylococcus aureus*) FDA 209P JC-1 (表/中では JC-1 と略す)、グラム陰性菌として、エシエリキア・コリ (*Escherichia coli*) NIHJ JC-2 (表/中では JC-2 と略す) のそれぞれに対する化合物 Ia、化合物 Ib およびシアノキノナミンの抗菌作用を以下に示すバルブディスク法により測定し、結果を表/に示す。

・直径 6 mm のパルプディスクを表ノに示す各濃度の薬液に浸したものにより、培地上の各菌発育阻止円の直径 (mm) を測定し抗菌作用を試験する。

なお、表/中「-」は活性なしを示す。

(以下余白)

表1

薬物濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	抗 菌 力 (阻止円直径(mm))					
	化合物 Ia		化合物 Ib		シアノキノナミン	
	JC-1	JC-2	JC-1	JC-2	JC-1	JC-2
1000	26	14	11	—	32	27
500	24	12	7	—	29	24
250	21	9	—	—	27	22
125	19	7	—	—	25	20
64	15	—	—	—	23	17

本発明の目的化合物は抗腫瘍作用をも有しており、例えば、p388マウス白血病細胞に対して化合物 Ia を0.2mg/kg/日、5日間腹腔投与した場合の延命率(ILS%)は72%であった。なお、同化合物8mg/kg/日を同様に投与しても死亡例は認められなかった。

したがって、本発明の目的化合物は抗腫瘍および抗腫瘍の目的で経口的または非経口的に入または動物に投与される。常用される賦形剤、安定化剤、保存剤、湿潤剤、界面活性剤などを用いて、錠剤、

カプセル剤、散剤、顆粒剤、錠粒剤などとして経口投与することも可能であるし、注射剤、塗布剤、坐剤などとして非経口で投与することも可能である。これら化合物の投与量は治療目的に応じて変更する。

以下の実施例において化合物 Ia および Ib の製造例を示すが、同実施例は何ら本発明を限定するものではない。

(以下余白)

実施例1

シアノキノナミン(III)90mgを酢酸3mlに溶解し、1.5mlの無水酢酸を加えて室温にて2時間攪拌する。反応後溶液を減圧下留去し、残渣を塩化メチレンに溶解し、水洗した後、無水硫酸マグネシウムを加え乾燥、ろ過し、減圧下塩化メチレンを留去して黄色粉末状のシアノキノナミンアセテート(Ia)97mgを得る。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta_{\text{pp}} 1.77(3\text{H}, \text{s}, \text{NAc})$

実施例2

キノナミンA(IV)を室温下酢酸溶液中、無水酢酸で2時間アセチル化すれば、キノナミンAアセテート(IIa)が得られる。このキノナミンAアセテート(IIa)5mgを0.1モルリソ酸緩衝液2mlに溶解し、0.1mgのシアニ化ナトリウムを加えてpHを7.9に調整し、1時間室温で攪拌する。反応後微量の不溶物をろ別し、母液を塩化メチレンで抽出する。抽出物はシリカゲルカラムに吸着せしめ、クロロホルム-メタノール(96:4)で溶出精製すると、実施例1に得られたものに一致するシア

ノキノナミンアセテート(Ia)5mgが得られる。

実施例3

シアノキノナミン(III)20mgを無水ピリジン1mlに溶解し、これに無水酢酸0.5mlを加えて室温に2時間放置する。反応後溶液を減圧下留去し、残渣を塩化メチレンに溶解し水洗後、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥、ろ過する。母液を減圧乾燥して黄色粉末状のシアノキノナミンジアセテート(Ib)24mgを得る。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta_{\text{pp}} 2.23(3\text{H}, \text{s}, \text{OAc})$;
 $1.73(3\text{H}, \text{s}, \text{NAc})$

実施例4

キノナミンA(IV)を無水ピリジンに溶解し、無水酢酸を加えるとキノナミンAジアセテート(IIb)が得られる[Jap. J. Antibiotics 36, 2293(1983)]。このジアセテート(IIb)5mgを2mlの0.1モルリソ酸緩衝液に溶解し、0.1mgのシアニ化ナトリウムを加え、pHを7.9に調整後、1時間室温で攪拌する。反応後ろ過し、母液を塩化メチレンで抽出する。塩化メチレンを留去し残

液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると(クロロホルム-メタノール、96:4)50%のシアノキノナミンジアセテート(Ib)が得られる。これは実施例3で得られた(Ib)と一致する。

以下に実施例1~4で得られた化合物 Ia および化合物 Ib の理化学的性状を示す。

i) 紫外線吸収スペクトル

$\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 270nm (Ia, Ibとも)

ii) 赤外線吸収スペクトル

Ia 図1参照

Ib 図2参照

iii) 薄層クロマトグラフィー

Rf値(シリカゲル:メルクアブリコート)

溶媒系A: クロロホルム-メタノール(93:7)

B: ベンゼン-アセトン(1:1)

(以下余白)

溶媒系 化合物	A	B
	Rf 値	Rf 値
Ia	0.39	0.38
Ib	0.40	0.41
IIa		0.14
IIb		0.23
III	0.29	

4 図面の簡単な説明

図1および図2はそれぞれシアノキノナミンジアセテートおよびシアノキノナミンジアセテートのクロロホルム中での赤外線吸収スペクトルを表わす。

特許出願人 塩野義製薬株式会社

代理人 弁理士 岩崎 光隆

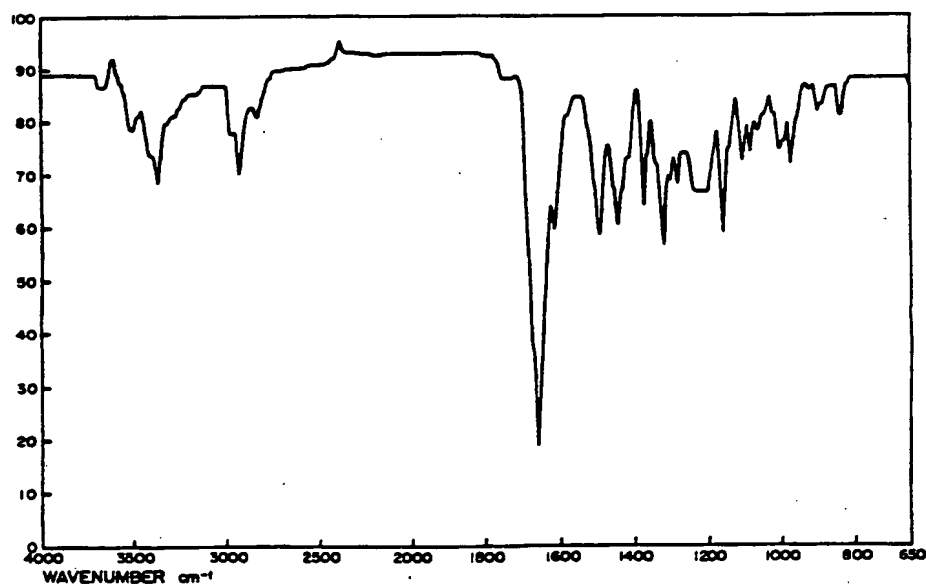
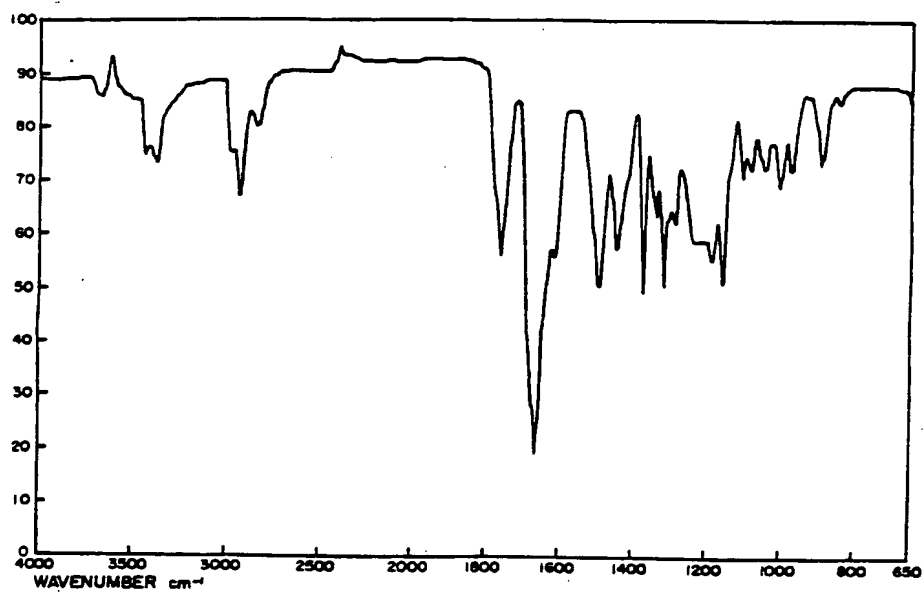


圖 2



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.